



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification <sup>5</sup> :  A61K 9/20, C03C 4/00, 3/12	A1	(11) International Publication Number: <b>WO 90/11756</b>  (43) International Publication Date: 18 October 1990 (18.10.90)
(21) International Application Number: PCT/GB90/00497 (22) International Filing Date: 3 April 1990 (03.04.90)  (30) Priority data: 8908273.9                      12 April 1989 (12.04.89)                      GB 8909843.8                      28 April 1989 (28.04.89)                      GB  (71) Applicant (for all designated States except US): ABERDEEN UNIVERSITY [GB/GB]; Regent Walk, Aberdeen AB9 1FX (GB).  (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): WARDELL, James, Lewis [GB/GB]; 9 Colthill Drive, Milltimber, Aberdeen AB1 0EW (GB). DUFFY, John, Alister [GB/GB]; 35 Beechgrove Terrace, Aberdeen AB2 4DR (GB).		(74) Agent: STEBBING, Peter, John, Hunter; F.J. Cleveland & Company, 40/43 Chancery Lane, London WC2A 1JQ (GB).  (81) Designated States: AT (European patent), AU, BE (European patent), CA, CH (European patent), DE (European patent), DK (European patent), ES (European patent), FI, FR (European patent), GB (European patent), IT (European patent), JP, LU (European patent), NL (European patent), NO, SE (European patent), SU, US.  Published <i>With international search report.          Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: SLOW RELEASE VITREOUS SYSTEMS  (57) Abstract  The invention provides a slow release vitreous system comprising a water soluble glass having a softening point of less than 320°C and preferably less than 200°C wherein said water soluble glass has dissolved or admixed therein an active agent such as a pharmaceutical which is stable at the melting point of the glass and which releases to an aqueous environment of use over a predetermined time period.		

### DESIGNATIONS OF "DE"

Until further notice, any designation of "DE" in any international application whose international filing date is prior to October 3, 1990, shall have effect in the territory of the Federal Republic of Germany with the exception of the territory of the former German Democratic Republic.

#### *FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY*

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT:

AT	Austria	ES	Spain	MG	Madagascar
AU	Australia	FI	Finland	ML	Mali
BB	Barbados	FR	France	MR	Mauritania
BE	Belgium	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	United Kingdom	NL	Netherlands
BG	Bulgaria	HU	Hungary	NO	Norway
BJ	Benin	IT	Italy	RO	Romania
BR	Brazil	JP	Japan	SD	Sudan
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SE	Sweden
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SN	Senegal
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CH	Switzerland	LK	Sri Lanka	TD	Chad
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Germany, Federal Republic of	MC	Monaco	US	United States of America
DK	Denmark				

- 1 -

SLOW RELEASE VITREOUS SYSTEMS

The present invention relates to slow-release vitreous systems particularly for the release of biologically active materials to an aqueous environment of use over a predetermined time period.

Slow-release systems are well known in the art but tend to be specialised because of their inherent expense. Slow-release systems are for example used in the pharmaceutical industry for the administration of biologically active agents to a patient over a predetermined time span at a constant or varying rate depending upon the circumstances. Other slow-release systems are known for other purposes, but all suffer from the inherent expense or lack of flexibility of the slow-release vehicle.

Glass is a relatively cheap material, and the glasses which are water soluble are known. Indeed phosphate glasses have been used to release inorganic substances which are thermostable since the softening point of phosphate glasses is for example 400 - 500°C. These

- 2 -

phosphate glasses have a widely varying dissolution rate depending upon the precise constitution of the watersoluble glass chosen and are hence able to transmit inorganic salts to an environment of use over  
5 a predetermined time period.

Low melting point water soluble glasses for example the acetate glasses have been described in The Journal of the American Ceramic Society Vol 52, No. 4 April  
10 1969 Pages 224-225. Further nitrate glasses have been described, as such, in the Journal of The Chemical Society 1969 pages 2398 et seq. It has not however been appreciated that the combination of the low softening point of the acetate and other  
15 carboxylates and nitrate type glasses combined with their variable water solubility provides an excellent slow release vehicle for heat-sensitive substances, such as biologically active substances, to an aqueous environment of use.

20

GB-A-2,182,034 discloses a vitreous system in which organic materials are incorporated in a water soluble glass by forming a sintered porous body and filling the same with an organic material in liquid form.

- 3 -

This disclosure teaches against incorporating organic materials directly into the glass.

According therefore to the present invention there is  
5 provided a slow release vitreous system comprising a  
water soluble glass having a softening point of less  
than 320°C characterised in that said water soluble  
glass has dissolved, or admixed therein, an active  
agent which releases to an aqueous environment of use  
10 over a predetermined time period.

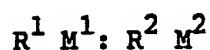
Where "glass" describes amorphous material derived for  
example from carboxylates and nitrates. The active  
agents, which can be biologically active or  
15 nonbiologically active, need be stable only to the  
temperature of the softening point of the glass (see  
Table 1). This illustrates the advantages of these  
glasses: compounds with low decomposition temperatures  
can be safely entrapped or dissolved with little  
20 decomposition.

- 4 -

In a preferred form of the invention the water soluble glass is a carboxylate, nitrate, sulphate or bisulphate glass having a low softening point, e.g. below 200°C.

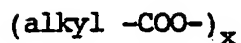
5

The glass may be selected from a compound of the formula



10

wherein  $R^1$  and  $R^2$  are the same or different and are selected from



15

wherein  $x$  has a value of 1 - 3;

and wherein  $M^1$  and  $M^2$  are the same or different and are selected from H, an alkali metal or an alkaline earth metals or a chemically appropriate metal such as lead or zinc.

20

- 5 -

In a preferred embodiment of the foregoing formula;  $R^1$  and  $R^2$  may be  $\text{CH}_3 \text{COO}-$ ; the preferred substituent for  $M^1$  and  $M^2$  are lithium, sodium, potassium, calcium, lead or zinc.

5

In a further aspect of the invention the glass selected is made from either a single salt or a mixture of salts or a mixture of salts and acids having general formula

10

$$m_1(M^1A^1_a):m_2(M^2A^2_b):m_3(M^3A^3_c):...$$

15

wherein  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^3...$  are the same or different and are selected from H, alkali metals or alkaline earth metals or a chemically appropriate metal such as zinc or lead wherein  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3...$  are the same or different and are selected from carboxylates preferably chiral carboxylates, such as tartrates nitrate, sulphate or bisulphate; wherein a, b, c ...

20

depend on the valencies of  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^3...$  and  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3...$ ; wherein  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3...$  are the same or

- 6 -

different.

The invention is further characterised by a method for the production of a slow-release system which method comprises;

5

selecting a water soluble glass having an appropriate softening point below 320°C and preferably below 200°C; carefully heating said selected glass to its softening temperature,

10

causing said softened glass to come into intimate contact with an active agent thereby to cause the active agent to be dissolved by, or be admixed therein,

15

subsequently cooling said system; whereby on exposure of the cooled system to an aqueous environment of use, the glass dissolves to release the active agent over a predetermined time period.

20



- 7 -

The glasses as just described may be coated with a coating material to further modify the slow-release rate of the active agent to the environment of use. The shape and geometry of the water soluble glass may also be adjusted to alter the release rates.

The coating material as just described may be a phosphate glass or any selected polymeric material so chosen as to give a desired rate of agent release (see Table 2 below).

The geometry of the system in accordance with the present invention is important. It will be appreciated that the larger the system particle, the smaller the total surface area and hence the slower the release rate in aqueous environment of use. Thus physically relatively large slow-release systems in accordance with the present invention will release the active agent to the environment of use slower than small particles. Thus the constant release rate to an environment of use can be achieved over a long time period by not only selecting the materials from which the release systems are made, but also by altering the

- 8 -

relative particle sizes in a mixture applied to an environment of use.

5 Further the geometry of the slow-release system in accordance with the present invention may be configured to adjust the output rate of the active agent to an environment of use by altering the rate at which readily soluble glass is exposed for dissolution. Thus for example it is possible to form  
10 a multi-layer system wherein layers of the water soluble glass in accordance with the present invention are overlaid by a phosphate glass or other polymeric material. It will be appreciated that the relative thicknesses of the layers can be adjusted to achieve a  
15 desired dissolution rate.

Alternatively a multi-layer system may be achieved by providing a central core of the water soluble glass in accordance with the present invention, overlaid by,  
20 for example, a coating of a phosphate glass. The relative diameter of the central core which need not be uniform throughout its length, can be adjusted to provide a desired predetermined dissolution rate.

- 9 -

- The active agents in accordance with the present invention may for example be pharmaceutically active agents such as hormones and amino-acids, for administration to agriculturally significant animals for example to ruminants. Alternatively the active agents may be any suitable pharmaceutical agent such as an antibiotic which can be administered to a patient for slow-release.
- 10 Alternatively slow-release systems of the present invention can be provided with pheromones which can be utilized to attract specific insects to a specific site. By way of example the pheromones can be specific to an insect which is a pest on a particular
- 15 crop. Tomatoes for example can be cleared of insect pests in a closed tomato growing area without application of toxic materials to the plants themselves. Since pheromones are specific to insects of a particular sex as well as a particular type, it
- 20 is also possible to separate males and females of a particular species by this method.

- 10 -

In a further aspect of the invention for which a nitrate glass may be used, fertilizers are formed with nitrogen, phosphorus, and potassium for administration to a crop in a seed bed preferably in a single pass operation. Further the slow-release systems in accordance with the present invention of this type may also include insecticides, fungicides, or other pesticides in general which act to protect the crop during its growing season, (about three or four months), without the necessity for regular spraying.

It is envisaged that slow-release systems in accordance of this type will be incorporated into the seed bed at the same time as the seed are sown thereby providing long term protection from pest attack as well as fertilization throughout its growing period.

The invention is also suitable for the slow-release of descaling agents for pipes and boilers and for the slow-release of bactericidal agents to water storage systems for the prevention, for example, of Legionella. The systems in accordance with the

- 11 -

present invention may also be utilized as wood preservatives for in situ applications.

5 The invention will now be described, by way of illustration only in the following examples of the invention.

Example 1

10 Carboxylate glasses were formed by standard methods to have the following constitution as shown in Table 1.

- 12 -

Table 1Carboxylate Glasses

5	Glass	Mole Ratio	Softening Temperature °C
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Li}:\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$	1.33:1	160
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}:(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Ca}$	1:1	270
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}:(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Ca}$	1:1	310
10	" "	2:1	-
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}:(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Ca}$	2:1	-
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Li}:(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Pb}$	1:1	-
	$(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Pb}:\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}$	3:1	-
15	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}:(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Zn}$	1:1	180
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}:(\text{C}_2\text{H}_5\text{CO}_2)_2\text{Ca}:\text{C}_4\text{H}_9\text{CO}_2\text{Na}$	1:1:1	150
	$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{K}:(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Ca}:\text{C}_7\text{H}_{15}\text{CO}_2\text{Na}$	2:2:1	150
	$(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2\text{Ca}:\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{CO}_2\text{Na}$	3:4	150

- 13 -

- Glasses of this type were softened to their softening temperatures and active lactones and esters were incorporated therein. These were subsequently recovered from the carboxylate glasses so formed by
- 5 dissolving the same in an aqueous solution and extracting the target substance from the solution so formed. It was found that the lactones and esters were substantially recoverable.
- 10 Selected carboxylate glasses of Table 1 in the form of a rod were then coated with a phosphate glass in accordance with Table 2.

Table 2Examples of  
Phosphate coatings

Glass Composition	Ratio	Softening Temperature °C	Dis- solution Rate*
$\text{Na}_2\text{O}:\text{P}_2\text{O}_5$	1:1	440	24 mins
$\text{Na}_2\text{O}:\text{CaO}:\text{P}_2\text{O}_5$	2:2:3	-	8 hrs 20 mins
$\text{K}_2\text{O}:\text{CaO}:\text{P}_2\text{O}_5$	2:2:3	560	5 days
$\text{K}_2\text{O}:\text{CaO}:\text{P}_2\text{O}_5$	4:2:5	480	1 hr 10 mins
$\text{K}_2\text{O}:\text{Na}_2\text{O}:\text{P}_2\text{O}_5$	1:2:2	-	14 mins
$\text{Li}_2\text{O}:\text{ZnO}:\text{P}_2\text{O}_5$	1:3:6	<400	31 days
$\text{Li}_2\text{O}:\text{ZnO}:\text{P}_2\text{O}_5$	2:1:7		4.9 days
$\text{Li}_2\text{O}:\text{ZnO}:\text{MgO}:\text{P}_2\text{O}_5$	2:1:0.2:6.8	<400	25 hrs
$\text{Li}_2\text{O}:\text{ZnO}:\text{BaO}:\text{NaF}:$ $\text{P}_2\text{O}_5$	1.95:0.65:0.65: 0.25:6.5	370	
$\text{Na}_2\text{O}:\text{CaO}:\text{MgO}:\text{P}_2\text{O}_5$	4.4:0.6:0.5:4.5	320	No significant loss in weight after 20 hours
$\text{Na}_2\text{O}:\text{ZnO}:\text{P}_2\text{O}_5$	2:1.5:6.5	370	69 days
$\text{Li}_2\text{O}:\text{ZnO}:\text{Na}_2\text{O}:\text{P}_2\text{O}_5$	1:1.5:1.5:6	380	No significant loss in weight after 20 hrs
$\text{MgO}:\text{ZnO}:\text{P}_2\text{O}_5$	0.5:0.5:9	-	-
$\text{K}_2\text{O}:\text{MgO}:\text{ZnO}:\text{P}_2\text{O}_5$	-	-	-

\* Rate at which a tablet of glass (1 g, 450-550 mm<sup>2</sup>) dissolves to 50% of its original mass in 200 mls of water.



- 15 -

The rod was exposed to the atmosphere at each end of the structure so formed. By selection of the phosphate glasses as shown, a dissolution rate could be adjusted to be between 24 minutes and 70 days.

5 Since the dissolution rate of the acetate glasses is faster than that of the phosphate glasses in general it will be noted that the slow-release system can be adjusted to release its bolus within any desired time frame. Further by altering the relative geometry of  
10 the coating and the core it is possible to release more or less active agent to the environment of use over a predetermined portion of the time frame.

The invention therefore comprehends not only a  
15 slow-release system and a method for the production thereof, but a method of administering an active agent to an environment of use, said environment of use being agricultural, veterinary, human or industrial.

- 16 -

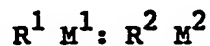
CLAIMS

1. A slow release vitreous system comprising a water  
soluble glass having a softening point of less than  
5 320°C;

characterised in that said water soluble glass has  
dissolved or admixed therein an active agent which is  
stable at the melting point of the glass and which  
releases to an aqueous environment of use over a  
10 predetermined time period.

2. A system according to claim 1 characterised in that  
the glass is a carboxylate, nitrate, sulphate or  
bisulphate glass having a softening point below  
15 200°C.

3. A system according to either of claims 1 or 2  
characterised in that the glass is selected from a  
compound of the formula  
20



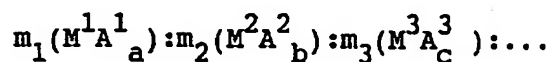
- 17 -

wherein  $R^1$  and  $R^2$  are the same or different and are selected from  $(\text{alkyl } -\text{COO-})_x$  wherein  $x$  has a value of 1 - 3,

5 and wherein  $M^1$  and  $M^2$  are the same or different and are selected from H, an alkali metal or an alkaline earth metal or a chemically appropriate metal.

4. A system according to claim 3 characterised in that  
10 the chemically appropriate metal is lead or zinc.

5. A system according to either of claims 1 or 2 characterised in that the glass is selected from a single salt or mixture of salts with or without acids  
15 of the general formula:



wherein  $M^1$ ,  $M^2$ ,  $M^3$ ... are the same or different and  
20 are selected from H, alkali metals or alkaline earth metals or a chemically appropriate metal

- 18 -

wherein  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  ... are the same or different and are selected from carboxylates nitrates, sulphates or bisulphates and

5 wherein a, b, c ... depend upon the valencies of M and A and wherein  $m_1$ ,  $m_2$ ,  $m_3$  ... are the same or different.

10 6. A system according to any preceding claim characterised in the vitreous glass as defined is coated with a phosphate glass having a predetermined solution rate.

15 7. A system according to any preceding claim characterised in that the geometry of the vitreous system is configured to adjust the output rate of the active agent to the aqueous environment of use by adjusting the rate at which readily soluble glass is exposed for dissolution.

20

8. A system according to claim 7 characterised in that the system is a multilayer system comprising layers of water soluble glass according to any of

- 19 -

claims 1 to 5 overlaid by a phosphate glass of claim 6 or other polymeric material; thereby to adjust rates of dissolution to a desired pattern.

5        9.    A system according to claim 7 characterised in that the system is formed of a central core coated with a phosphate glass of claim 6.

10       10.   A system according to any preceding claim characterised in that the active agent is selected from a hormone, an amino acid, an antibiotic, a bacteriocide or an agricultural chemical.

15       11.   A method for the controlled release of an agricultural, horticultural, or pharmaceutical active agent to an environment of use which comprises delivering such an agent to said environment when dissolved or intimately admixed in a vitreous system according to any of claims 1 to 10.

20       12.   A method for the production of a slow-release vitreous system which method comprises:-

- 20 -

selecting a water soluble glass having an appropriate softening point below 320°C, carefully heating said selected glass to its softening temperature,

5 causing said softened glass to come into intimate contact with an active agent thereby to cause the active agent to be dissolved by, or be admixed therein,

10 subsequently cooling said system; whereby on exposure of the cooled system to an aqueous environment of use, the glass dissolves to release the active agent over a predetermined time period.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. **PCT/GB 90/00497**

<b>I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> (If several classification symbols apply, indicate all) <sup>6</sup> According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC IPC <sup>5</sup> : <b>A 61 K 9/20, C 03 C 4/00, C 03 C 3/12</b>																	
<b>II. FIELDS SEARCHED</b> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Minimum Documentation Searched <sup>7</sup></div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System  </td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">IPC<sup>5</sup></td> <td style="padding: 5px;">A 61 K, C 03 C</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched <sup>8</sup></div>			Classification System	Classification Symbols	IPC <sup>5</sup>	A 61 K, C 03 C											
Classification System	Classification Symbols																
IPC <sup>5</sup>	A 61 K, C 03 C																
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <sup>9</sup></b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category <sup>9</sup></th> <th style="width: 60%; border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup></th> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. <sup>13</sup></th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">EP, A, 0009338 (INTERNATIONAL STANDARD ELECTRIC CORPORATION) 2 April 1980 see claims 1,2,3; page 4, lines 10-14; example 1 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">X</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2521835 (UNIVERSITY OF LEEDS INDUSTRIAL SERVICES) 26 August 1983 see claim 1 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">Chemical Abstracts, vol. 108, 1988 (Columbus, Ohio, US) see page 322, abstract no. 61225x, &amp; SU, A, 1351978 (URAL POLYTECHNIC INSTITUTE) 15 November 1987 --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 3649551 (R.F. BARTHOLOMEW) 14 March 1972 see claims 1-7; column 4, lines 5,6. --</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">3,4  ./.</td> </tr> </table>			Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>	X	EP, A, 0009338 (INTERNATIONAL STANDARD ELECTRIC CORPORATION) 2 April 1980 see claims 1,2,3; page 4, lines 10-14; example 1 --	1-5	X	FR, A, 2521835 (UNIVERSITY OF LEEDS INDUSTRIAL SERVICES) 26 August 1983 see claim 1 --	1	A	Chemical Abstracts, vol. 108, 1988 (Columbus, Ohio, US) see page 322, abstract no. 61225x, & SU, A, 1351978 (URAL POLYTECHNIC INSTITUTE) 15 November 1987 --	5	A	US, A, 3649551 (R.F. BARTHOLOMEW) 14 March 1972 see claims 1-7; column 4, lines 5,6. --	3,4  ./.
Category <sup>9</sup>	Citation of Document, <sup>11</sup> with Indication, where appropriate, of the relevant passages <sup>12</sup>	Relevant to Claim No. <sup>13</sup>															
X	EP, A, 0009338 (INTERNATIONAL STANDARD ELECTRIC CORPORATION) 2 April 1980 see claims 1,2,3; page 4, lines 10-14; example 1 --	1-5															
X	FR, A, 2521835 (UNIVERSITY OF LEEDS INDUSTRIAL SERVICES) 26 August 1983 see claim 1 --	1															
A	Chemical Abstracts, vol. 108, 1988 (Columbus, Ohio, US) see page 322, abstract no. 61225x, & SU, A, 1351978 (URAL POLYTECHNIC INSTITUTE) 15 November 1987 --	5															
A	US, A, 3649551 (R.F. BARTHOLOMEW) 14 March 1972 see claims 1-7; column 4, lines 5,6. --	3,4  ./.															
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>10</sup> Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"A" document member of the same patent family</p> </div> </div>																	
<b>IV. CERTIFICATION</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of the Actual Completion of the International Search <b>31st July 1990</b></td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Date of Mailing of this International Search Report <b>06 SEP 1990</b></td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">International Searching Authority <b>EUROPEAN PATENT OFFICE</b></td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;">Signature of Authorized Officer <b>Mme N. KUIPER</b> </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <b>31st July 1990</b>	Date of Mailing of this International Search Report <b>06 SEP 1990</b>	International Searching Authority <b>EUROPEAN PATENT OFFICE</b>	Signature of Authorized Officer <b>Mme N. KUIPER</b>											
Date of the Actual Completion of the International Search <b>31st July 1990</b>	Date of Mailing of this International Search Report <b>06 SEP 1990</b>																
International Searching Authority <b>EUROPEAN PATENT OFFICE</b>	Signature of Authorized Officer <b>Mme N. KUIPER</b>																

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, " with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
P,X	Glass Technology, vol. 30, no. 5, October 1989 (Sheffield, GB) J.A. Blair et al.: "Acetate glasses for the slow release of thermally unstable materials", pages 190-191, see page 190  -----	1-5,10,11



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

GB 9000497  
SA 35709

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 28/08/90. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0009338	02-04-80	AU-A- 5104979	03-04-80
		GB-A,B 2030559	10-04-80
		GB-A,B 2110086	15-06-83
		US-A- 4283227	11-08-81
		US-A- 4349025	14-09-82
FR-A- 2521835	26-08-83	AU-B- 555223	18-09-86
		AU-A- 1135783	01-09-83
		BE-A- 895883	30-05-83
		CA-A- 1207177	08-07-86
		DE-A- 3305971	01-09-83
		GB-A,B 2116424	28-09-83
		GB-A- 2163346	26-02-86
		JP-A- 58158140	20-09-83
		LU-A- 84653	08-09-83
		NL-A- 8300657	16-09-83
		US-A- 4482541	13-11-84
US-A- 3649551	14-03-72	None	



**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :</b>  <b>A61K 9/00, 47/26.</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/11746</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 24. Juni 1993 (24.06.93)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/02814 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 5. Dezember 1992 (05.12.92)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 41 40 689.3 10. Dezember 1991 (10.12.91) DE  <b>(71) Anmelder (nur für AU CA GB IE NZ):</b> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ US):</b> BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-6507 Ingelheim (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> ARNOLD, Klaus [DE/DE]; Kiedricher Straße 43a, D-6507 Ingelheim (DE). GRASS, Peter [DE/DE]; Badweg 6, D-6507 Ingelheim (DE). KNECHT, Adolf [DE/DE]; Kapellenweg 4a, D-7800 Freiburg (DE). ROOS, Robert [DE/DE]; Mainzer Straße 120, D-6705 Ingelheim (DE). SLUKE, Gerhard [DE/DE]; Magdeburger Straße 43, D-6507 Ingelheim (DE). THIEME, Herbert [DE/DE]; Eisenacher Straße 31, D-6507 Ingelheim (DE). WENZEL, Joachim [DE/DE]; Kiedricher Straße 61, D-6507 Ingelheim (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> INHALATION POWDERS AND METHOD OF MANUFACTURING THEM  <b>(54) Bezeichnung:</b> INHALATIONSPULVER UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG  <b>(57) Abstract</b>  In order to control and optimize the amount of inhalable active substance released when drugs are administered as inhalation powders, the invention calls for the use of auxiliaries consisting of mixtures of coarser particles (average particle size > 20 µm) and finer particles (average particle size < 10 µm).  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Zur Steuerung bzw. Optimierung des bei der Inhalation von Arzneypulvern entstehenden inhalierfähigen Wirkstoffanteils werden Mischungen aus gröberen (> 20 µm durchschnittliche Teilchengröße) und feineren (< 10 µm durchschnittliche Teilchengröße) als Hilfsstoff verwendet.		

# LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakische Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Sowjet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechische Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

Inhalationspulver und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und Trägerstoffen mit bestimmten Anteilen an feinteiligen und gröberteiligen Partikeln sowie die Optimierung bzw. Steuerung des inhalierfähigen Wirkstoffanteils in den Inhalationspulvern.

Es ist bekannt, für die Praxis wichtige Eigenschaften von pulverförmigen Inhalationspräparaten zu verbessern, indem man das Medikament mit einer effektiven Teilchengröße von etwa 0,01 bis 10 µm mit einem wasserlöslichen Trägerstoff kombiniert, der eine effektive Teilchengröße zwischen 30 und 80 µm aufweist (DE-A-1792207).

Hilfsstoffe sind bei Inhalationspulvern vor allem dann nötig, wenn die Wirksamkeit des verarbeiteten Arzneistoffs sehr hoch ist, so daß pro Einzeldosis nur geringe Mengen benötigt werden. In diesem Fall ist die Verdünnung des Arzneistoffs ratsam, damit eine gute Dosiergenauigkeit erzielt wird.

Der meist relativ hohe Anteil an Hilfsstoff bestimmt im wesentlichen die Eigenschaften des Pulvers. Dies trifft insbesondere für das Fließverhalten zu. Je feiner ein Pulver ist, desto schlechter sind i.a. die Fließeigenschaften. Da gute Fließeigenschaften die Voraussetzung für eine gute Dosiergenauigkeit bei der Abfüllung einzelner Präparatedosen, etwa bei Herstellung von Kapseln zur Pulverinhalation auf üblichen Kapselmaschinen sind, darf der gewählte Hilfsstoff nicht zu fein sein.

Neben der Beeinflussung der Dosiergenauigkeit ist die Korngröße des Hilfsstoffes von großer Bedeutung für das Entleerungsverhalten von Kapseln in einem Inhalator bei der Anwendung. Es hat sich gezeigt, daß der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil von einem grobkörnigen Hilfsstoff, wie ihn die DE-A 17 92 207 vorschlägt, negativ beeinflusst wird. Unter "inhalierfähig" werden solche Teilchen verstanden, die beim Inhalieren mit der Atemluft tief in die Verästelungen der Lunge transportiert werden. Die dazu erforderliche Teilchengröße liegt unter 10  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise unter 6  $\mu\text{m}$ . Fließfähigkeit, Ausbringbarkeit und Dispergierbarkeit des Pulvers sind auch bei anderen Typen von Inhalationsgeräten von erheblicher Bedeutung, z.B. bei solchen, die die einzelne Dosis aus einem Vorrat mittels einer Meßkammer dosieren (z.B. gemäß US-A-4 570 630) oder in Vertiefungen einer Kreisscheibe enthalten (z.B. gemäß DE-A 36 25 685).

Es wurde nun gefunden, daß sich bei gleichzeitig guter Dosiergenauigkeit der inhalierfähige Anteil des Wirkstoffs von Inhalationspulvern in weiten Grenzen steuern läßt, wenn der zu inhalierfähigen Teilchen mikronisierte Wirkstoff mit geeigneten Mengen eines Gemisch aus einem oder mehreren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen kombiniert wird, wobei der eine Anteil des Hilfstoffgemisches eine mittlere Teilchengröße unter etwa 10  $\mu\text{m}$ , der andere eine mittlere Teilchengröße über etwa 20  $\mu\text{m}$  aufweist, wobei die mittlere Teilchengröße im allgemeinen unter 150  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise unter 80  $\mu\text{m}$  liegt.

Die Gewichtsverhältnisse von feinem und größerem Hilfsstoff liegen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, vor allem zwischen 10:90 und 50:50.

Da die Einzeldosis der meisten inhalativ angewendeten Arzneistoffe klein ist, ist ihr Anteil an der Mischung meist sehr gering, z.B. 0,01 bis 0,1 mg Wirkstoff pro ca. 5 mg Hilfsstoffmischung. Die Menge der Zubereitung, die pro Inhalationsvorgang verabreicht wird, kann innerhalb weiter Grenzen gewählt werden. Um dem Patienten nicht unnötig viel Hilfsstoff zuzuführen, wird der Fachmann bestrebt sein, die inhalierte Menge niedrig zu halten. Andererseits sind extrem geringe Mengen schlecht handhabbar und dosierbar. Dementsprechend wird die Menge an Zubereitung pro Anwendung zwischen etwa 1 und 20, vorzugsweise zwischen 2 und 10 mg liegen. Nach dem oben Gesagten ist jedoch eine Überschreitung der genannten Werte nach oben oder unten nicht grundsätzlich ausgeschlossen.

Wie oben erläutert, sind im allgemeinen die inhalativ verabreichten Wirkstoffe so stark wirksam, daß ihre Menge die Größe der Präparatmenge nicht entscheidend mitbestimmt. Vielmehr hat der Galeniker die Möglichkeit, durch Variation der Hilfsstoffmengen und des Teilchenspektrums den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil zu steuern. Dies kann beispielsweise notwendig sein, wenn die gleiche Wirkung wie bei einer bereits klinisch geprüften oder im Handel befindlichen Darreichungsform erreicht werden soll.

Feinteiliger und gröberteiliger Hilfsstoff können aus dem chemisch gleichen oder aus chemisch verschiedenen Substanzen bestehen. Die Hilfsstoffmischungen können z.B. eine chemische Substanz als den feinen, eine andere als den gröberen Hilfsstoff enthalten. Aber auch die jeweiligen feinen und gröberen Hilfsstoffe können in sich Mischungen aus verschiedenen Substanzen sein. Neben den genannten Wirk- und Hilfsstoffen können die

erfindungsgemäßen Zubereitungen in untergeordneter Menge weitere Zusätze enthalten, z.B. Geschmackskorrigenzien.

Pharmazeutisch geeignete und physiologisch unbedenkliche Hilfsstoffe für inhalative Zwecke sind bekannt. Beispiele sind Monosaccharide (etwa Glucose, Arabinose); Disaccharide (etwa Lactose, Saccharose, Maltose); Polysaccharide (etwa Dextrane); Polyalkohole (etwa Sorbit, Mannit, Xylit); Salze (etwa Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder auch Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt sind Lactose und Glucose.

Die nachstehenden Beispiele zeigen, wie unterschiedliche Verhältnisse von Hilfsstoffen den inhalierbar ausgebrachten Wirkstoffanteil beeinflussen. Als Hilfsstoffe wurden Glucose mit einer durchschnittlichen Teilchengröße von 35  $\mu\text{m}$  (G I) und von 5  $\mu\text{m}$  (G II) bzw. 8  $\mu\text{m}$  (G III) verwendet. Die Mischung der Hilfsstoffe mit dem Wirkstoff wurde in 5 mg-Portionen in übliche Kapseln für die Pulverinhalation gefüllt und aus diesen mittels eines Geräts gemäß DE-A-33 45 722 ausgebracht.

Im Beispiel 1 enthielt die Mischung pro Kapsel 0,1 mg Fenoterol mit einer mittleren Teilchengröße von  $<6 \mu\text{m}$  und im Beispiel 2 0,04 mg Ipratropiumbromid mit einer mittleren Teilchengröße  $<6 \mu\text{m}$ .

"W" ist der inhalierbar ausgebrachte Wirkstoffanteil in Prozent der in der Mischung enthaltenen Menge.

Beispiel 1

G I [%]	G II [%]	W [%]
100	0	14,4
96	4	21,7
84	16	31,0

Beispiel 2

G I [%]	G III [%]	W [%]
100	0	15,1
95	5	15,7
90	10	23,0
75	25	33,4
50	50	38,3



Patentansprüche

1. Inhalationspulver aus mikronisiertem Wirkstoff und physiologisch unbedenklichen Hilfsstoff, der gröbere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 20 µm oder mehr und feinere Anteile mit einer mittleren Teilchengröße von etwa 10 µm oder weniger enthält, und ggf. weiteren Hilfsstoffen, insbesondere Geschmackskorrigenzien.
2. Inhalationspulver nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis der feineren zu den gröberen Hilfsstoffanteilen zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:50 liegt.
3. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinere Hilfsstoff aus derselben chemischen Substanz bestehen.
4. Inhalationspulver nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und der feinerteilige Hilfsstoff aus verschiedenen chemischen Substanzen bestehen.
5. Inhalationspulver nach Anspruch 1, 2 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß der gröbere und/oder der feinerteilige Hilfsstoff je für sich Mischungen darstellen.
6. Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Gruppe der Monosaccharide, Disaccharide, Polysaccharide, Polyalkohole oder anorganischen Salze gehören.

7. Verfahren zur Steuerung bzw. Optimierung des inhalationsfähigen Anteils von Inhalationspulvern, dadurch gekennzeichnet, daß man den auf eine Teilchengröße unter 10, vorzugsweise unter 6 µm mikronisierten Wirkstoff mit Hilfsstoff mischt, wobei der Hilfsstoff aus einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße <10 µm und einem Anteil mit einer mittleren Teilchengröße >20 µm besteht, und wobei das Gewichtsverhältnis der Teilchensorten zwischen 1:99 und 95:5, vorzugsweise zwischen 5:95 und 70:30, insbesondere zwischen 10:90 und 50:25 liegt.
8. Verfahren zur Herstellung eines Aerosols für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Inhalationspulver nach Anspruch 1 bis 6 bzw. ein nach Anspruch 7 hergestelltes Inhalationspulver mittels eines für die Pulverinhalation geeigneten Geräts der vom Patienten eingeatmeten Luft beimischt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/02814

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>5</sup> A61K9/00; A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>5</sup> A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR,M,8 142 (FISONS) 17 August 1970 cited in the application see claims page 6, table 1, second composition	1-3,6-8
Y	see claims cited in the application page 6, table 1	1-3,6-8
Y	US,A,4 009 280 (D.S.MACARTHUR) 22 February 1977 see claims 1-2 see column 2, line 15 - line 47 see column 3, line 54 - line 58	1-3,6-8
Y	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5 December 1950 see claims see column 3, line 33 - line 43 see column 4, line 52 - line 57	1-3,6-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 1993 (23.02.93)

Date of mailing of the international search report

4 March 1993 (04.03.93)

Name and mailing address of the ISA/  
EUROPEAN PATENT OFFICE

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9202814  
SA 67310

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

23/02/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-M-8142	17-08-70	BE-A- 718846	31-01-69
		CA-A- 946280	30-04-74
		DE-A, C 1792207	04-11-71
		DE-A- 1792799	11-08-77
		FR-A- 1605538	23-02-79
		GB-A- 1242211	11-08-71
		NL-A- 6811060	11-02-69
		SE-B- 372420	23-12-74
		US-A- 3860618	14-01-75
		US-A- 3634582	11-01-72
		US-A- 3957965	18-05-76
US-A-4009280	22-02-77	GB-A- 1410588	22-10-75
		AT-B- 333974	27-12-76
		CA-A- 992461	06-07-76
		DE-A- 2239091	22-02-73
		FR-A, B 2150759	13-04-73
		LU-A- 66875	23-03-73
		NL-A- 7210780	13-02-73
		SE-B- 411842	11-02-80
US-A-2533065		None	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 92/02814

Internationales Aktenzeichen

<b>I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGS-GEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Kl. 5 A61K9/00; A61K47/26		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>9</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	FR,M,8 142 (FISONS) 17. August 1970 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche Seite 6, tabelle I, zweite Zusammensetzung	1-3,6-8
Y	siehe Ansprüche in der Anmeldung erwähnt Seite 6, Tabelle I	1-3,6-8
Y	US,A,4 009 280 (D.S.MACARTHUR) 22. Februar 1977 siehe Ansprüche 1-2 siehe Spalte 2, Zeile 15 - Zeile 47 siehe Spalte 3, Zeile 54 - Zeile 58	1-3,6-8
-/-		
<p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHENIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 23. FEBRUAR 1993		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 26.02.93
Internationale Recherchenbehörde EUROPAISCHES PATENTAMT		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten SCARPONI U.

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US,A,2 533 065 (G.V.TAPLIN) 5. Dezember 1950 siehe Ansprüche siehe Spalte 3, Zeile 33 - Zeile 43 siehe Spalte 4, Zeile 52 - Zeile 57 -----	1-3,6-8

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9202814  
SA 67310

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

23/02/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-M-8142	17-08-70	BE-A- 718846	31-01-69
		CA-A- 946280	30-04-74
		DE-A, C 1792207	04-11-71
		DE-A- 1792799	11-08-77
		FR-A- 1605538	23-02-79
		GB-A- 1242211	11-08-71
		NL-A- 6811060	11-02-69
		SE-B- 372420	23-12-74
		US-A- 3860618	14-01-75
		US-A- 3634582	11-01-72
		US-A- 3957965	18-05-76
US-A-4009280	22-02-77	GB-A- 1410588	22-10-75
		AT-B- 333974	27-12-76
		CA-A- 992461	06-07-76
		DE-A- 2239091	22-02-73
		FR-A, B 2150759	13-04-73
		LU-A- 66875	23-03-73
		NL-A- 7210780	13-02-73
US-A-2533065		SE-B- 411842	11-02-80
		Keine	

EPO FORM P073